Greifswald
Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
Stellv. Direktor: Professor Dr. Beckmann.

Ueber die Wirkung aus Rinderleber dargestellter Stoffe auf Anaemieen verschiedener Art bei parenteraler Zufuhr

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Hansharald Lotze,
Assistenzarzt
aus Duisburg

Greifswald
Buchdruckerei Hans Adler, Inhaber: E. Panzig & Co.
1928

Eingereicht im September 1928.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Professor Dr. Meisner.
Referent: Professor Dr. Beckmann
Korreferent: Professor Dr. Schönfeld.

Meinen Eltern in Dankbarkeit
zugeeignet!

Die von *Minot* und *Murphy*[1]) 1926 eingeführte neue Behandlung der perniziösen Anaemie durch Leberdiät hat neben ihrer rein praktischen Bedeutung, die auch in Deutschland von den verschiedensten Seiten anerkannt wurde (*Schottmüller*[2]), *Seyderhelm*[3])[7]), *Rosenow*[4]), *Schilling*[5])) auch neue Gesichtspunkte für die Theorie der Entstehung der Erkrankung gebracht. Einerseits wurde an die Möglichkeit einer giftneutralisierenden Wirkung durch die Leberzufuhr gedacht (*Jungmann*[6])), anderseits nahmen schon *Minot* und *Murphy* die Möglichkeit an, daß es sich um einen Stoff handeln könnte, der in der Leber enthalten ist und dessen Wirkung auf die Blutneubildung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Die von Seyderhelm[16]) berichteten Erfolge der Lebertherapie bei Fällen von Bothriocephalusanaemie, bei denen die Anaemie ohne vorherige Abtreibung des Bandwurms geheilt wurde, sprechen sehr stark für die Annahme, daß tatsächlich der Leber eine neutralisierende Wirkung für das Gift des Bothriocephalus zukommt. Auf der andern Seite stehen eine Reihe von Autoren auf dem Standpunkt, daß die Wirkung des Darmes und vor allem seiner Flora ätiologisch für die Entstehung der perniciösen Anaemie in Betracht kommt. Die Annahme von *Simmonds, Becker* und Mc. *Collum*[8]), daß die Wirkung der Leberdiät auf der Zufuhr des in der Leber in beträchtlichen Mengen enthaltenen Vitamins E beruhe, wurde schon von *Minot* und *Murphy*[9]) dadurch entkräftigt, daß sie durch Zufuhr anderer an Vitamin E reicher Stoffe keine Wirkung erzielen konnten. *Beckmann*[10]) berichtete nun vor Kurzem über Versuche, die er mit einem nach einem besonderen Verfahren hergestellten Leberextrakt bei parenteraler Verabreichung im Tierexperiment bei Blutungsanaemieen und toxischen Anaemieen, sowie bei Fällen von pernciöser Anaemie anstellte. Dabei zeigte es sich, daß es gelingt, selbst mit kleinen Mengen des Extraktes durch intravenöse und subkutane Injektion die-

selben Resultate wie bei oraler Leberverabreichung zu erzielen. *Beckmann* schließt auf Grund dieser Beobachtung die Möglichkeit einer Einwirkung des Darmes oder der Darmflora aus. Auch spricht die Tatsache, daß schon geringe Mengen des Extraktes sich als wirksam erweisen, seiner Meinung nach gegen die Annahme einer giftneutralisierenden Wirkung. Nach den im Blute nachweisbaren deutlichen Regenerationserscheinungen nimmt er vielmehr an, daß es sich um die Wirkung eines auch normalerweise von der Leber in kleinen Mengen in das Blut überströmenden Stoffes handelt. Es müßte danach also angenommen werden, daß es sich im Grunde bei der perniciösen Anaemie um eine Störung in der Abgabe dieses Stoffes aus der Leber handelt und daß die Lebertherapie von Minot und Murphy nichts anderes als eine Substitutionstherapie darstellt.

Auf Veranlassung von Herrn Professor *Beckmann* unternahm ich weitere Versuche in dieser Richtung an Hand von Tierversuchen mit Blutungsanaemieen und bei menschlichen Anaemieen. Ich beschränkte mich dabei nicht nur auf perniciöse Anaemieen, sondern untersuchte auch die Wirkung bei ausgesprochen sekundären Blutungsanaemieen, wie auch bei Anaemieen kryptogenetischer Art. Die Tatsache, daß die Versuche von *Whipple* und *Robscheit-Robbins*[11]), auf denen sich die Therapie von *Minot* und *Murphy* aufbaut, an Hunden mit Blutungsanaemieen ausgeführt wurden, spricht ja sehr für die Möglichkeit, daß nicht nur perniciöse, sondern auch sekundäre Anaemieen durch Leberzufuhr günstig beeinflußt werden können.

In gemeinsamer Zusammenarbeit mit Herrn Professor *Wrede* (Physiologisches Institut der Universität Greifswald) wurde das Beckmannsche Präparat durch bestimmte Fällungsmethoden noch weiter fraktioniert. Ueber die Einzelheiten der Fraktionierung und die chemische Zusammensetzung soll anderen Orts berichtet werden. Es entstanden 3 neue Fraktionen, die im folgenden als Präparat I, II und III bezeichnet werden. In allen Versuchen wurden die Präparate nur parenteral eingeführt und auch in den Versuchen

am Menschen keinerlei sonstige Therapie während der Leberzufuhr angewandt.

Ich führte zunächst eine Reihe von Tierversuchen an Hunden mit Blutungsanaemieen, also sekundären Anaemieen aus. Zu diesem Zwecke wurde mittelgroßen Hunden ein Aderlaß von 3% ihres Körpergewichtes gemacht, nachdem durch mehrfache Bestimmungen die Normalwerte der Erythrocyten und des Hämoglobins festgestellt waren. Die Versuche wurden stets serienweise unter gleichzeitiger Kontrolle nicht behandelter Hunde vorgenommen und es wurde stets darauf geachtet, daß sämtliche Hunde gleichmäßiges Futter bekamen. Durch die Berechnung des Aderlasses in Prozentzahlen des Körpergewichtes wurden Ungleichheiten des Gewichtes vermieden.

In einer ersten Serie wurden 4 Hunde untersucht, von denen einer als Kontrolle diente, während den übrigen je Präparat I, II und III in Dosen von 40 mg täglich injiziert wurde. In dieser Serie erreichte der mit Präparat I behandelte Hund die Norm nach 28 Tagen, der mit Präparat II behandelte nach 30 Tagen, der mit Präparat III behandelte nach 36 Tagen, während der Kontrollhund nach 32 Tagen wieder seinen Ausgangswert erreicht hatte. Es zeigte sich also in diesen Versuchen kein Unterschied gegenüber der Norm. Die Regenerationszeit entspricht den Erfahrungen, die bei normalen Tieren nach einem Aderlaß von der angewandten Größe auch von anderen Autoren (*Laquer*[12])) beobachtet wurden.

In einer weiteren Serie wurden die Präparate in doppelter Dosis, also 80 mg täglich subkutan injiziert. Dabei zeigte sich, daß die normale Erythrocytenzahl bei dem Hunde mit Präparat I nach 17 Tagen, dem mit Präparat II nach 18 Tagen und den mit Präparat III schon nach 14 Tagen erreicht war, während der Kontrollhund wieder erst nach 35 Tagen die Norm erreichte. Das Hämoglobin stieg sowohl bei den Hunden der ersten wie der zweiten Serie gleichzeitig mit Erreichen der Erythrocytennorm ungefähr wieder auf seinen Ausgangswert an.

Endlich wurde eine 3. Versuchsreihe ausgeführt, in der den Hunden täglich 100 mg subkutan injiziert wurden. Die Befunde dieser Reihe sind graphisch in Abb. I wiedergegeben. In dieser Abbildung sind der Vergleichbarkeit halber die Erythrocytenwerte in %-Zahlen des Verlustes am Tage nach dem Aderlaß eingezeichnet. Bei 50 ist also der Erythrocytenverlust wieder zur Hälfte ersetzt, bei 100 wieder der Ausgangswert vor dem Aderlaß erreicht. Aus der Abb. I geht hervor, daß sämtliche mit dem Leberpräparat behandelte Hunde in auffallend kurzer Zeit zwischen 8 und 13 Tagen wieder die Norm erreichten im Gegensatz zu dem Kontrollhunde. Präparat I und III zeigt dabei einen deutlichen Vorsprung vor Präparat II. Dieser Unterschied war ja auch in der Serie mit Injektionen von 80 mg deutlich gewesen. Bei dieser 3. Serie blieb das Haemoglobin in seinem Anstieg umso weiter von seinem Ausgangswert entfernt, je schneller die Erythrocytennorm wieder erreicht wurde.

Es geht also aus diesen Tierversuchen hervor, daß die parenterale Zufuhr von aus der Leber stammenden Stoffen bei geeigneter Dosierung eine deutliche Beschleunigung der Blutregeneration bewirkt. Die Dosierung von 40 mg täglich erwies sich als ungenügend. Schon die doppelte Dosierung war deutlich wirksam, aber eine noch beschleunigtere Regeneration ließ sich durch eine weitere Steigerung in der Dosierung erzielen. *Jeney*[13]) konnte ebenfalls bei durch Aderlaß anaemisierten Kaninchen nach intraperitonealer Injektion von 20 mg eines proteinfreien Leberextraktes jeden zweiten Tag eine Beschleunigung der Blutregeneration erzielen. Da die Zusammensetzung seines Leberextraktes nicht bekannt ist, lassen sich Vergleiche mit den Mengen der von mir injizierten Präparate jedoch nicht anstellen.

Nach den Erfahrungen im Tierexperiment schien es geboten, in erster Linie Präparat I und III beim Menschen anzuwenden. Tatsächlich erwies sich auch Präparat II, das wir für kurze Zeit einer Patientin mit perniciöser Anaemie injizierten, als ungenügend wirksam.

Es wurden 4 Fälle von perniciöser Anaemie mit den Präparaten behandelt.

Fall 1. (Abb. 2) G. H. Weichenwärter, 50 Jahre. Seit 2 Jahren Magenbeschwerden unabhängig von Nahrungsaufnahme häufige Brechneigung, Schmerzen und Brennen auf der Zunge, Stuhl obstipiert. Im April 1927 Bandwurmkur, Bandwurm (Taenia solium) mit Kopf abgegangen. Klinikaufnahme am 11. 6. Befund: Blasses Aussehen, Huntersche Glossitis, Achylie. Röntgenologisch Magen und Darm o. B. Im Stuhl kein occultes Blut, keine Bandwurmglieder oder Eier. Leber und Milz nicht vergrößert. Urobilinogen nicht vermehrt. Blutbefund: Hämoglobin 65%, Erythrocyten 2 540 000, Färbeindex 1,3, Leukocyten 7 200, keine Lymphocytose. Starke Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie, keine Normoblasten, keine Megaloblasten. Vitalgranulierte Erythrocyten nicht nachweisbar.

Vom 16. 5. ab täglich 100 mg Präparat III subkutan injiziert. Sonstige Medikation Acidolpepsin.

Blutbefund am 20. 6.:
Hb. 70%,
Erythrocyten 3 130 000,
F. I. 1,12.

Blutbefund am 22. 6.:
Hb. 72%,
Erythro. 3 340 000,
F. I. 1,1.
Vitalgranulierte waren nicht nachweisbar.

Blutbefund am 26. 6.:
Hb. 78%,
Erythro. 3 575 000,
F. I. 1,11.

Blutbefund am 29. 6.:
Hb. 78%,
Erythro. 3 550 000,
F. I. 1,09.
Vitalgranulierte 0,47%.

Wegen einer Angina wurde das Präparat 3 Tage lang — vom 6. bis 9. 7. — abgesetzt, um dann wieder in der gleichen Dosis wie bisher gegeben zu werden.

Blutbefund am 5. 7.:
Hb. 83%,
Erythro. 3 643 000,
F. I. 1,15.

Blutbefund am 14. 7.:
Hb. 84%,
Erythro. 3 650 000,
F. I. 1,15.
Vitalgranulierte 1,01%.

Blutbefund am 21. 7.:
Hb. 87%,
Erythro. 3 900 000,
F. I. 1,1.
Vitalgranulierte waren nicht mehr nachweisbar.

Eine Ausheberung nach Probefrühstück am 27. 7. zeigte noch HCl-Defizit, dagegen waren die Fermente nachweisbar.
Blutbefund am 27. 7.:
Hb. 94%,
Erythro. 4 400 000,
F. I. 1,06.
Vitalgranulierte nicht nachweisbar.

Anisocytose Poikilocytose und Polichromasie war aus dem Blutbild verschwunden.

Am 1. 8. wurde der Patient auf eigenen Wunsch beschwerdefrei entlassen. Eine Nachkontrolle am 27. 8. zeigte folgende Werte:
Hb. 92%,
Erythro. 4 400 000,
F. I. 1,04.

Fall 2. J. F. Schmied, 37 Jahre. Seit 4 Jahren Beschwerden in Gestalt von Husten und Heiserkeit. Es wurde eine cirrhotische Tuberkulose des rechten Oberfeldes festgestellt. Als Nebenbefund stellte sich dann eine perniciöse Anaemie heraus. Aufnahme in die Klinik am 21. 6. Befund: Ausgesprochene Blässe der Haut und der Schleimhäute. Zunge: keine Glossitis. HCl-Defizit, keine Achylie. Röntgenologische Untersuchung: o. B. Im Stuhl kein occultes

Blut, keine Wurmeier. Leber überragt den Rippenbogen um 1 Querfinger. Milz nicht vergrößert, Urobilinogen stark vermehrt.

Blutbefund:

Hb. 56%,
Erytho. 2 570 000,
F. I. 1,09.

Leichte Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie, keine Normablasten, keine Megaloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten.

Vom 2. 7. ab täglich 40 mg Präparat I subkutan injiziert; sonst keine Medikation.

Blutbefund am 16. 7.:

Hb. 60%,
Erythro. 3 070 000,
F. I. 0,98.
Vitalgranulierte 0,48%.

Vom 20. bis 26. 7. hatte Pat. eine Furunkulose mit leichten Temperatursteigerungen.

Blutbefund am 27. 7.:

Hb. 84%,
Erythro. 2 770 000,
F. I. 1,52.
Vitalgranulierte 0,83%.

Blutbefund am 3. 8.:

Hb. 88%,
Erythro. 3 590 000,
F. I. 1,23,
Vitalgranulierte 2,08%.

Blutbefund am 15. 8.:

Hb. 88%,
Erythro. 3 732 000,
F. I. 1,18.

Blutbefund am 24. 8.:

Hb. 90%,
Erythro. 4 300 000,
F. I. 1,03,

Vitalgranulierte waren nicht mehr nachweisbar.

Pat. wurde am 24. 8. auf eigenen Wunsch beschwerdefrei entlassen.

Fall 3. H. U. Kutscher, 56 Jahre. Pat. hat seit 5 Wochen über Schmerzen in der Magengegend, speziell nach Nahrungsaufnahme, Erbrechen, fauliges Aufstoßen, Zungenbrennen und starke Gewichtsabnahme zu klagen. Klinikaufnahme am 20. 4. Befund: Wächserne Blässe der Haut, Huntersche Glossitis, Achylie, röntgenologisch: o. B. im Stuhl kein occultes Blut, keine Wurmeier, Leber und Milz nicht vergrößert. Urobilinogen nicht vermehrt.

Blutbefund:

Hb. 32%,
Erythro. 1 600 000,
F. I. 1,0.

Starke Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie, keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten.

Am 8. 5. wurde mit der Injektion von Präparat III begonnen und zwar 1 Tag 10 mg, 2 Tage 20 mg, 3 Tage 40 mg, 1 Tag 60 mg, 1 Tag 80 mg und dann 100 mg täglich.

Blutbild am 19. 5.

Hb. 22%,
Erythro. 880 000,
F. I. 1,3,
Vitalgranulierte 2,24%.

Vom 22. 5. ab wurde Präparat I in einer Dosis von 40 mg pro die injiziert.

Blutbild am 25. 5.:

Hb. 22%,
Erythro. 932 000,
F. I. 1,22,
Vitalgranulierte 2,82%.

Am 2. 6. wurde Präparat I abgesetzt; es wurde von da ab täglich 4 ccm des von Beckmann früher angewandten

ursprünglichen Präparates injiziert, das also alle 3 Präparate enthielt.

Blutbild am 5. 6.:

Hb. 12%,
Erythro. 740 000,
F. I. 0,81.
Vitalgranulierte 3,5%.

Nunmehr wurde per os das Präparat von *Beckmann* in großen Mengen verabreicht. Bis zum 8. 6. waren die Vitalgranulierten auf 5,09% angestiegen.

Am 10. 6. Exitus letalis.

Die Autopsie zeigte — neben starker Anaemie sämtlicher Organe, Tigerung des Herzmuskels und Siderose der Leber und Nieren — eine auffallend starke Regeneration des Knochenmarks. —

Fall 4. E. G. Statthalterfrau, *32* Jahre. Seit 5 Monaten Mattigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Druckgefühl in der Magengegend. Stuhlträgheit. Wundsein der Zunge. Klinikaufnahme am *2.* 7. *28.* Befund: Blässe der Haut und Schleimhäute, Huntersche Glossitis, Achylie. Röntgenologisch o. B., im Stuhl kein occultes Blut, keine Wurmeier. Leber und Milz nicht vergrößert. Urobilinogen leicht vermehrt.

Blutbefund:

Hb, 43%,
Erythro. 1 670 000,
F. I. 1,31.

Stärkste Anisocytose, Poikilocytose und Polychromasie. Keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten.

Vom 9. 7. bis 17. 7. wurden täglich 100 mg von Präparat III injiziert. Blutstatus vom 16. 7:

Hb. 45%,
Erythro. 1 583 000,
F. I. 1,5.

Vom *22.* 7. ab wurde erneut Präparat III injiziert.

Blutbefund vom 23. 7.:
Hb. 44%,
Erythro. 1 510 000,
F. I. 1,46
Vitalgranulierte waren nicht nachweisbar.

Vom 2. 8. an wurde vom Präparat III 2 mal täglich 100 mg intramuskulär und 1 mal 100 mg intravenös injiziert.

Blutbild am 4. 8.:
Hb. 30%,
Erythro. 1 770 000,
F. I. 0,85,
Vitalgranulierte 0,76%.

Vom 9. bis 17. 8. wurde die Pat. in die Frauenklinik verlegt, da dauernd Genitalblutungen bestanden; dort Abrasio. Bei Wiederaufnahme am 17. 8. folgender Blutbefund:
Hb. 30%,
Erythro. 1 140 000,
F. I. 1,3.

Blutbefund vom 24. 8.:
Hb. 32%,
Erythro. 1 690 000,
F. I. 0,96,
Vitalgranulierte 0,47%.

Blutbefund am 31. 8.:
Hb. 28%,
Erythro. 1 160 000,
F. I. 1,27,
Vitalgranulierte 2,2%.

Am 2. 9. wurde die Injektionsbehandlung abgesetzt und per os Hepatopson gegeben.

Blutbefund am 8. 9.:
Hb. 31%,
Erythro. 1 200 000,
F. I. 1,29.

Es fand sich also bei 2 von den 4 Fällen ein voller Erfolg mit Präparat III und Präparat I. Beide Fälle konnten nach 6- bezw. 7 wöchentlicher reiner Injektionsbehandlung

klinisch geheilt entlassen werden. Wie die Nachkontrolle bei dem einen Falle 4 Wochen später ergab, hielt dieser Erfolg auch weiterhin an. Bei den beiden andern Fällen gelang es nicht, durch die Injektionsbehandlung eine entscheidende Besserung herbeizuführen. Es handelte sich in beiden Fällen von vornherein um besonders schwere Grade der Erkrankung. Bei beiden wurden Präparat III wie auch Präparat I angewandt. Da mit der Möglichkeit zu rechnen war, daß der Mißerfolg mit einer ungenügenden Dosierung des wirksamen Stoffes zusammen hängen könne, wurde bei Fall 4 die Dosis stark erhöht. Trotzdem trat keine Besserung ein. Komplizierend wirkte allerdings gerade bei diesem Fall der dauernde Blutverlust durch die Genital-Blutung. In beiden Fällen zeigte sich im Verlauf der Behandlung dagegen ein deutlicher Anstieg der vitalgranulierten Erythrocyten, der im Sinne einer Reizwirkung auf das Knochenmark gedeutet werden muß. Bei beiden Fällen wurde Leberextrakt nach Abbrechen der Injektionsbehandlung per os gegeben. Aber auch diese perorale Verabreichung blieb ohne Erfolg. Es besteht also die Möglichkeit, daß es sich bei beiden Fällen um einen gegen Leberzufuhr refraktären Zustand handelte.

Es wurden weiterhin 2 Fälle von sekundärer Anaemie nach Ulcusblutung mit den Praeparaten behandelt:

Fall 5. E. L., Arbeiter, 55 Jahre. Patient hatte seit 2 Jahren Magenbeschwerden, verstärkt durch Nahrungsaufnahme, die vor 4 Wochen plötzlich an Intensität zunahmen und krampfartigen Charakter trugen. Der Stuhl war teerfarben. Pat. wurde mit Magenblutung eingeliefert. Klinikaufnahme am 29. 6. Befund: Blässe der Haut und Schleimhäute. Im Stuhl reichlich occultes Blut.

Blutbefund:

Hb. 52%
Erythro. 3 080 000
F. I. 0,85.

Aniscoytose, Poikilocytose, Polychromasie, keine Normoblasten, keine Megloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten. Solange Blut im Stuhl, reine Ulcustherapie.

Am 24. 7. Benzidin im Stuhl negativ. Pat. erhält täglich 80 mg. Präparat II.

Blutbefund am 31. 7.:

Hb. 53%
Erythroc. 3 590 000,
F. I. 0,74,
Vitalgranulierte 0,39%.

Blutbefund am 3. 8.:

Hb. 55%,
Erythroc. 3 700 000,
F. I. 0,74.

Blutbefund am 10. 8.:

Hb. 57%,
Erythroc. 3 700 000,
F. I. 0,77.

Blutbefund am 15. 8.:

Hb. 59%,
Erythroc. 4 140 000,
F. I. 0,71,
Vitalgranulierte 0,63%.

Pat. wird am 17. 8. auf eigenen Wunsch beschwerdefrei entlassen.

Fall 6. K. P., Landarbeiter, 52 Jahre, seit 6 Monaten dauernd saures Aufstoßen, Druckgefühl in der Magengegend, teerige Stühle. Klinikaufnahme am 2. VII. Befund: ausgesprochene Blässe der Haut und der Schleimhäute. Im Stuhl occultes Blut.

Blutbefund:

Hb. 35%,
Erythro, 2 230 000,
F. I. 0,79.

Starke Poikilocytose, Anisocytose und Polychromasie. Keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten. Beginn der Behandlung mit Präparat III am 9. 7. und zwar 100 mg pro die.

Blutbefund am 16. 7.:

Hb. 43%,

Erythro. 2 940 000,
F. I. 0,74,
Vitalgranulierte 0,47%.

Untersuchung des Stuhls auf occultes Blut am 17. 7. negativ.

Blutbefund am 23. 7.:
Hb. 45%,
Erythro. 3 290 000.
F. I. 0,69.

Blutbefund am 27. 7.:
Hb. 50%,
Erythro. 3 950 000,
F. I. 0,63.

Bltubefund am 3. 8.:
Hb. 50%,
Erythro. 3 370 000,
F. I. 0,58,
Vitalgranulierte 0,89%.
(Im Stuhl wieder occultes Blut nachweisbar.)

Blutbefund am 10. 8.:
Hb. 52%,
Erythro. 3 717 000,
F. I. 0,67.

Blutbefund am 15. 8.:
Hb. 52%,
Erythro. 4 180 000,
F. I. 0,58.

Blutbefund am 24. 8.:
Hb. 56%,
Erythro. 4 790 000,
F. I. 0,58,
Vitalgranulierte 0,27%.

Keine Anisocytose, keine Poikylotytose, keine Polychromasie mehr.

Pat. wird auf eigenen Wunsch am 24. 8. beschwerdefrei entlassen.

Die Beurteilung, ob die Regeneration bei diesen sekundären Anämieen als Folge der Lebertherapie anzusehen ist,

wird dadurch erschwert, daß stets mit der Möglichkeit einer spontanen Besserung nach Aufhören der eigentlichen Ursache der Anämie, der Blutung, gerechnet werden muß, auch ohne irgendwelche medikamentöse Unterstützung. Immerhin zeigte sich bei Fall 6, daß die sehr erhebliche Anämie nach sechs Wochen eine normale Erythrocytenzahl wieder erreicht hatte, während der Hb-Gehalt noch erheblich vermindert war. Es ist bekannt, daß auch bei der oralen Lebertherapie sich die Wirkung zunächst in dem Ansteigen der Erythrocyten zeigt, während das Hb erst später sich erhöht. Dieser Befund scheint in der Richtung zu sprechen, daß der Erythrocytenanstieg tatsächlich der Leberbehandlung zuzusprechen ist. Es fand sich weiterhin ein mäßiger Anstieg der Vitalgranulierten Erythrocyten. Weniger deutlich war der Ausfall bei Fall 5, der mit Präparat II behandelt wurde. Wie oben schon erwähnt, zeigte dieses Präparat sowohl im Tierversuch wie beim Menschen auch sonst die geringste Wirkung der drei untersuchten Präparate.

Endlich wurde die parenterale Leberbehandlung bei einem Falle vorgenommen, der das Bild einer kryptogenetischen sekundären Anämie aufwies.

Fall 7. (Abb. 3). E. L., Schuhmachermeistersfrau, 45 Jahre. Seit 2 Jahren in Beobachtung der Medizinischen Poliklinik. Pat. klagt über leichte Ermüdbarkeit und Mattigkeit, Kopfschmerzen und Ohrensausen. Gleichzeitig damit Magenbeschwerden, Prickeln und Wundgefühl in der Zunge. Pat. wurde im Jahre 1927 mehrfach mit Arsacetin und Bluteinjektionen und Leber per os behandelt, jedoch ohne Erfolg. Die Erythrocytenwerte sanken von 3 600 000 am 15. 6. 1927 bis auf 2 816 000 am 12. 11. 27 herunter, das Hämoglobin hielt sich auf 38%. Klinikaufnahme am 30. 4. Besund: Blässe der Haut, Huntersche Glossitis, HCl-Defizit, Leber und Milz nicht vergrößert. Urobilinogen nicht vermehrt.

Blutbefund:

Hb. 38%,
Erythroc. 3 400 000,
F. I. 0,55,
Leukocyten 7 600,

Keine Lymphoycytose. Anisoytose, Poikilocytose und Polychromasie; keine Normoblasten, keine Megaloblasten, keine vitalgranulierten Erythrocyten. Am 8. 5. wurde mit der Injektion von Präparat III begonnen und zwar von 20 mg allmählich bis auf 100 mg pro die ansteigend.

Blutbefund am 13. 5.:
Hb. 40%,
Erythro. 4 400 000,
F. I. 0,45.

Blutbefund am 18. 5.:
Hb. 52%,
Erythro. 4 860 000,
F. I. 0,53,
Vitalgranulierte 1,88%.

Pat. wurde auf eigenen Wunsch am 19. 5. entlassen. Die subjektiven Beschwerden waren wesentlich geringer geworden. Von da ab zu Hause Ferrum reductum 3mal tgl. 1 Messerspitze. Die weitere Untersuchung erfolgte ambulant in der Poliklinik.

Blutbefund am 4. 6.:
Hb. 72%,
Erythro. 5 680 000,
F. I. 0,63.
(Pat. fühlt sich jetzt frisch und wie neugeboren.)

Blutbefund am 9. 6.:
Hb. 82%,
Erythro. 5 600 000,
F. I. 0,73.

Blutbefund am 21. 7.:
Hb. 94%,
Erythro. 5 400 000,
F. I. 0,87.

Es handelte sich also hier um eine seit Jahren bestehende erhebliche Anämie von sekundärem Charakter, die sich bis zum Beginn der Injektionsbehandlung gegen die verschiedensten therapeutischen Maßnahmen völlig refraktär verhalten hatte. Selbst die ambulant von der Pat. durchgeführte perorale Leberzufuhr in der ursprünglichen Form von *Minot*

und *Murphy* hatte keinen Erfolg gezeigt. Erst nach der in der Klinik durchgeführten intravenösen Behandlung mit insgesamt 380 mg des Präparates III trat ein Umschwung in dem Krankheitsbilde ein. Innerhalb von 14 Tagen konnten normale Erythrocytenwerte erreicht werden, während in Bestätigung der schon oben erwähnten Erfahrungen das Hämoglobin sich nur wenig veränderte. Erst die nun ambulant einsetzende Eisenbehandlung führte im Verlauf von 64 Tagen zu einem Anstieg der Hb-Werte von 52 auf 94%. Dabei ist bemerkenswert, daß die Erythrocytenzahlen sich unverändert auf derselben Höhe hielten.

Für die eingangs erörterten Fragen geht also aus diesen Beobachtungen hervor, daß sich mit der parenteralen Zufuhr von Leberstoffen nicht nur bei der perniciösen, sondern auch bei andersartigen Anämieen eine ausgesprochene Regeneration des Blutes, vor allem der Erythrocyten, weniger des Hämoglobins erzielen läßt. Wenn auch bei den beobachteten rein post-hämorrhagischen sekundären Anämien sich die ursächliche Bedeutung der Leberzufuhr für die Besserung nicht völlig beweisen ließ, so spricht doch der ganz besonders auffallende Erfolg im Falle der kryptogenetischen sekundären Anämie für die Tatsache, daß auch bei diesen Formen die Leberzufuhr eine alle anderen therapeutischen Mittel überragende Wirkung ausübt. Auch *Newton*[14]) konnte bei Tuberkulosen mit sekundärer Anämie eine Besserung durch Leberextrakte per os erzielen. *Minot, Cohn, Murphy* und *Lawson*[15]) beobachteten außer bei perniciöser Anämie auch bei einigen ungewöhnlichen Fällen, einigen Schwangerschaftsanämieen, bei *Sprue* und Bothriocephalusanämie eine Reaktion der Reticulocyten auf Lebertherapie, während im allgemeinen sekundäre Anämieen ebensowenig wie Gesunde eine Reaktion aufwiesen. Bei der von mir beobachteten kryptogenetischen Anämie (Fall 7) trat unter der parenteralen Therapie ein deutlicher Anstieg der Reticulocyten auf. Aber auch bei den Fällen der sekundären Anämie wurde ein wenn auch geringer Anstieg beobachtet.

Diese Beobachtungen legen den Gedanken nahe, daß es sich bei der Wirkung der Leberstoffe bei der Blutregeneration

um ein allgemein, nicht nur bei der perniciösen Anämie wirksames Prinzip handelt. Die eingangs erwähnte Anschauung Beckmanns, daß es sich um einen schon normalerweise in der Leber vorhandenen, gewissermaßen als Hormon der Blutbildung wirksamen Stoff handelt, gewinnt dadurch immer mehr an Wahrscheinlichkeit. Eine Störung in der Abgabe dieses Stoffes wäre danach in erster Linie bei den Fällen anzunehmen, die unter dem Symptomenbild der perniciösen Anämie zusammengefaßt werden. Daß aber auch in dieser Gruppe noch weitere Momente in Frage kommen, geht aus dem refraktären Verhalten der beiden erwähnten Fälle hervor, das nicht allein durch die ungenügende Dosierung erklärt werden kann. Das Vorkommen derartiger refraktärer Fälle ist auch aus der bisherigen Literatur über die orale Lebertherapie bekannt *(Seyderhelm*[16]). Aber auch bei gewissen Fällen von kryptogenetischer Anämie sekundären Charakters, unter die Fall 7 einzureihen ist, scheint eine solche ungenügende Leberfunktion in erster Linie in Betracht zu kommen. Bei den rein sekundären Anämieen haben wir keinerlei Anlaß, die Leberstörung in den Vordergrund zu stellen, immerhin könnte auch dabei eine temporäre Leberschädigung in Frage kommen, vor allem bei den bekannten Fällen, bei denen im Verlauf sehr langdauernder kleiner Blutungen allmählich ein Versagen der Blutbildung bei der üblichen Therapie auftritt.

Für die Aetiologie der perniciösen Anämie geben die Erfolge der parenteralen Behandlung mit Leberstoffen in den beiden ersten Fällen wiederum Hinweise in der Richtung, daß eine direkte Wirkung der Leberstoffe über den Darm nicht notwendig ist. Daraus geht hervor, daß die bei der perniciösen Anämie beobachteten Darmerscheinungen sekundärer Natur sind und aetiologisch nicht in den Vordergrund gestellt werden dürfen. Gegen die Theorie der Giftneutralisation durch die Leberzufuhr sprechen auch bei den beobachteten Fällen die geringen Dosen, in denen die angewandten Stoffe wirksam waren, wenn auch mit der Möglichkeit gerechnet werden muß, daß sie nicht direkt, sondern durch Wirkung auf andere Organe und Mobilisation anderer Stoffe gift-

neutralisierend wirkten. Das Ausbleiben der Wirkung in den beiden anderen schwereren Fällen könnte, durch ungenügende Dosierung bewirkt, im Sinne dieser Theorie gedeutet werden. Es zeigte sich jedoch auch bei starker peroraler Dosierung, daß die Leberzufuhr keine Besserung herbeiführte.

Zusammenfassung.

Es wurden 3 aus Rinderleber von *Beckmann* und *Wrede* hergestellte Präparate in ihrer Wirkung auf Anämieen verschiedener Art bei parenteraler Injektion geprüft.

Bei Hunden mit Blutungsanämieen ließ sich bei genügender Dosierung eine deutliche Steigerung der Blutgeneration feststellen, die bei den einzelnen Präparaten verschieden stark ausfiel.

Von 4 perniciösen Anämieen erwiesen sich 2 sowohl bei parenteraler wie oraler Verabreichung von Leberstoffen als refraktär. 2 weitere Fälle wurden durch parenterale Behandlung geheilt mit 2 verschiedenen Präparaten.

Bei einem lange Zeit vorher schon beobachteten und erfolglos — in der bisher üblichen Weise — behandelten Fall von kryptogenetischer Anämie sekundären Charakters gelang es durch kurzdauernde intravenöse Behandlung mit einem der Leberstoffe die Erythrocyten zur Norm zu bringen und durch nachfolgende Eisenbehandlung auch vollständige Heilung zu erzielen.

In 2 Fällen von sekundärer post-hämorrhagischer Anämie schien ebenfalls die Injektionsbehandlung mit den Präparaten Besserung herbeizuführen.

Es erscheint danach wahrscheinlich, daß bei den verschiedenen Anämieen eine Störung in der Abgabe eines auf die Blutneubildung wirksamen Stoffes aus der Leber in Frage kommt, in erster Linie bei der echten perniciösen Anämie, anscheinend aber auch bei anderen Formen, die unter dem Bilde der sekundären Anämie verlaufen.

Am Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. *Beckmann* für die Anregung zu dieser Arbeit, die Ueberlassung des Themas und seine Ratschläge bei dessen Ausarbeitung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. *Murphy* u. *Minot:* Journ. of the americ. med. assic. 87, S. 470 (April 1926).
   Murphy, Monroe u. *Fitz:* Journ. of the americ. med. ass. 88, Nr. 16. (April 1927).
2. *Schottmüller:* Münch. Med. Wschr. Jg. 74, Nr. 38. S. 1623. 1927.
3. *Seyderhelm* u. *Opitz:* Klin. Wschr. Jg. 7 Nr. 5. 1928.
4. *Rosenow:* Klin. Wschr. Jg. 6 Nr. 33. 1927.
5. *Schilling:* Klin. Wschr. Jg. 7 Nr. 19. 1926.
6. *Jungmann:* Klin. Wschr. Jg. 7 Nr. 10. 1928.
7. *Seyderhelm:* Klin. Wschr. Jg. 7 Nr. 1. 1928.
8. *Simmons, Becker* u. *Mc. Collum:* Journ. of the americ. med. ass. 88, 1947. 1927.
9. *Minot* u. *Murphy:* Journ of the americ. ass. 89, 759. 1928.
10. *Beckmann:* Vortrag auf dem Kongreß f. inn. Med. Wiesbaden 1928.
11. *Whipple* u. *Robscheit—Robbins:* Americ. journ. of physiol. 72, Nr. 3. 1925.
12. *Laquer:* Zeitschr. f. Biol. 70, 118, 1919.
13. *Jeney:* Journ. of ep. med. 46, 689, 1927.
14. *Newton:* Klin. Wschr. Jg. 7 Nr. 22. 1928.
15. *Minot, Cohn, Murphy* und *Lawson:* Americ. journ. of med. sceinces 175, 199, 1928.
16. *Seyderhelm:* Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin Wiesbaden 1928.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich am 7. September 1903 zu Vohwinkel (Kreis Mettmann, Reg.-Bez. Düsseldorf) als Sohn des Bankdirektors *Hans Lotze*. Nachdem ich von meinem 6. bis 8. Lebensjahr Privatunterricht genossen hatte, trat ich im Jahre 1912 in das Städtische Gymnasium zu Dortmund ein, wo ich am 17. März 1921 das Zeugnis der Reife erhielt. Ich bezog dann, um mich dem medizinischen Studium zu widmen, zunächst die Universität München, später die Universitäten Kiel, München, Bonn und Greifswald. Am 5. Juli 1927 legte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald mein Medizinisches Staatsexamen ab. Vom 15. August 1927 ab war ich als Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitäts Klinik und Poliklinik Greifswald unter Herrn Professor *Straub* tätig, ging dann nach Berlin, wo ich vom 16. Oktober 1927 bis 15. April 1928 an der chemischen Abteilung des pathologischen Institutes der Charité unter Herrn Professor *Rona* als Med.-Prakt. arbeitete, kehrte am 16. April 1928 an die Greifswalder Medizinische Klinik zurück, und erhielt dort am 15. August 1928 meine Approbation als Arzt; seit diesem Tage bekleide ich offiziell die Stelle eines Assistenzarztes der Klinik.